

DIABETIS AVUI



LA DIABETIS A L'EDAT PEDIÀTRICA

Elsa Puerto Carranza

Unitat de Pediatria - Endocrinologia infantil

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona

Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIBGi)

Av. de França, s/n - 17007, Girona



972 940 200



epuerto@idibgi.org

INTRODUCCIÓ

La **diabetis mellitus** (DM) inclou un conjunt de desordres metabòlics caracteritzats per nivells elevats de glucosa en sang. Presenta un defecte relatiu o absolut en la secreció d'insulina que s'associa a diferents graus de resistència perifèrica a la seva acció¹.

L'incidència global de diabetis està augmentant i es preveu que ho continuï fent les properes dècades. Es calcula que més del 50% dels 463 milions d'adults afectes de diabetis entre 20 i 79 anys el 2019 desconeixen la seva malaltia, sobretot al continent africà (59,7%), el sud-est asiàtic (56,7%) i les zones de l'oest del pacífic (55,8%)².

Existeixen diferents tipus de diabetis però la **diabetis mellitus tipus 1** (DM1) és la més freqüent a l'edat pediàtrica, agrupant més del 90% dels casos de diabetis en aquest rang d'edat³. La prevalença estimada a nivell mundial de DM1 entre els menors de 20 anys és de 1.110.000 persones, i es diagnostiquen 129.800 nous casos anualment. Existeixen diferències considerables en la prevalença i incidència de diabetis en funció de la població de referència, l'edat o l'ètnia. La prevalença més elevada de DM1 en menors de 14 anys és a Europa (27%), seguida de la zona d'Amèrica del Nord i el Carib (20%)². La prevalença a l'Àsia és molt baixa i, a països com el Japó, el 80% dels casos nous de diabetis en aquesta franja d'edat corresponen a **diabetis mellitus tipus 2** (DM2). Les tasses d'incidència de DM2 estan augmentant en molts països, sobretot en certes poblacions de risc com els subjectes amb obesitat, amb un cert rerefons ètnic i genètic que tenen història familiar de DM2⁴.

El registre de DM1 que l'Agència de Salut Pública de Catalunya ha publicat el 2018 declara 268 nous diagnòstics de DM1 entre els menors de 30 anys. La taxa d'incidència en menors de 15 anys és 16,3 casos per cada 100.000 habitants i any. La distribució per sexes té una proporció semblant entre els 0-9 anys, passant a un predomini dels subjectes de sexe masculí a partir dels 10 anys. La mitjana d'edat del diagnòstic és dels 11.7 anys⁵.

La DM1 es diagnostica habitualment a l'edat pediàtrica, amb només un 25% de casos diagnosticats a l'edat adulta. L'edat de presentació clàssica era a l'inici de la pubertat però darrerament està prenent una distribució bimodal pel gran augment de casos en grups d'edat inferior, entre els 4 i els 6 anys^{6,7,8}. L'estacionalitat en la presentació de nous casos de diabetis té un pic als mesos d'hivern, però hi ha variacions any rere any. Globalment no existeixen grans diferències de gènere, però sembla que en adolescents i adults joves hi ha un biaix a favor del sexe masculí³.

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de la diabetis es basa en els valors de glucosa i la presència o absència de símptomes clàssics. Els símptomes clàssics són: poliúria, polidípsia, nictúria, enuresi i pèrdua de pes no justificada. Els poden acompanyar un augment en l'ingesta, alteracions del comportament, visió borrosa, alteració del creixement, o una major susceptibilitat a certes infeccions. Aquests símptomes poden tenir una durada de varies setmanes però, en edats més primerenques, l'inici és més ràpid. Els criteris diagnòstics de la diabetis son (ISPAD 2018³):

1. Símptomes clàssics de diabetis, o hiperglucèmia i concentracions de glucosa en plasma ≥ 200 mg/dl, o bé
2. Glucosa en dejú (mínim 8 hores) ≥ 126 mg/dl o bé
3. Glucosa a les dues hores del test de tolerància oral de glucosa (TTOG) ≥ 200 mg/dl o bé
4. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$

Per mesurar l'HbA1c és necessari utilitzar un mètode estandarditzat (DCCT/ NGSP/ IFCC). L'hemoglobina glicosilada es considera un criteri controvertit en pediatria. En algunes hemoglobinopaties, certs tipus d'anèmia, o en pacients afectes de fibrosi quística (FQ) no es considera un mètode diagnòstic vàlid. Existeixen situacions com la troballa casual d'hiperglucèmia o la hiperglucèmia detectada en condicions d'estrès (e.g. davant infeccions agudes i traumatismes) que no es poden etiquetar de DM i requereixen un estudi més ampli per a realitzar un diagnòstic correcte.

L'alteració de la glucosa en dejú (valors entre 100 i 126 mg/dl) i l'intolerància a la glucosa (valors entre 140 i 200 mg/dl a les 2 hores del TTOG), també anomenats estats de prediabetis, representen estadis intermedis d'anomalia de la regulació de la glucosa, amb risc elevat de desenvolupar diabetis, sobretot DM2, però també d'altres tipus.

CLASSIFICACIÓ

El tipus de diabetis assignada a un pacient en el moment del diagnòstic es basa en les seves característiques inicials. Aquesta classificació s'ha complicat els darrers anys per l'augment de la prevalença de sobrepès i obesitat en nens amb DM1, o la cetoacidosi diabètica com a forma de presentació de la DM2. Independentment del tipus de diabetis, el tractament inicial de tot pacient que debuta amb hiperglucèmia severa, cetonèmia i alteracions metabòliques serà la insulina.

La presència d'autoimmunitat confirmarà el diagnòstic de DM1. Un o més anticossos ja estaran presents en el moment del diagnòstic en el 90% dels

pacients⁹. En absència d'anticossos s'ha de tenir en compte la possibilitat de presentar altres tipus de diabetis, sobretot en els següents casos³:

- Història familiar de diabetis en tres generacions amb debut <35 anys
- Diagnòstic de diabetis en els primers 12 mesos de vida, sobretot <6 mesos (DM neonatal)
- Hiperglucèmia lleu en dejú (100-150 mg/dl), sobretot en nens no obesos i asimptomàtics
- Condicions associades, com la sordesa, atròfia òptica o fenotip sindròmic (malaltia mitocondrial)
- Història d'exposició a fàrmacs que es consideren tòxics per les cèl·lules β pancreàtiques (e.g. ciclosporina o tacrolimús), o potencialment relacionats amb la resistència a la insulina (glucocorticoides o certs antidepressius).

Durant aquesta revisió ens centrarem en la DM1, però existeixen altres tipus de diabetis que afecten l'edat pediàtrica i val també la pena esmentar, com són la DM2, la **diabetis monogènica** (MODY), la diabetis neonatal, la diabetis mitocondrial, o la diabetis relacionada amb fibrosi quística.

La DM2 es caracteritza per una hiperglucèmia causada per la insulinoresistència i l'alteració en la secreció d'insulina secundària a la disfunció de les cèl·lules β pancreàtiques. És una malaltia d'etiologia heterogènia i multifactorial on estan implicats factors genètics i ambientals com la obesitat, la ingesta calòrica excessiva, o el sedentarisme. El seu debut en l'edat pediàtrica és majorment durant la pubertat, amb un pic entre els 12 i els 16 anys. La MODY és un desordre poc freqüent (i.e. 1-6% dels pacients diabètics) que debuta abans dels 25 anys d'edat, presenta un patró d'herència autosòmica dominant i no produeix cetosi. Existeixen diferents subgrups genètics, la correcta classificació dels quals serà bàsica per caracteritzar l'evolució de la malaltia, adaptar el tractament i estudiar la família, sovint conduïnt certs canvis en el diagnòstic i el tractament de familiars adults³.

ETIOPATOGENIA DE LA DM1

La DM1 es caracteritza per una deficiència d'insulina causada per la destrucció immunomediada de les cèl·lules β pancreàtiques. Quan aproximadament el 90% de les cèl·lules beta ha estat destruït la diabetis esdevé simptomàtica. L'etiologia de la DM1 és multifactorial, i el paper del sistema immune, susceptibilitat genètica i l'entorn no està ben definit³.

Els autoanticossos associats a la diabetis inclouen: anti-glutamat descarboxilasa (GAD), anti-tirosina fosfatasa (IA2), anti-insulina (IAA) i anti-transportador de Zinc (ZnT8). La majoria dels nens i adolescents amb anticossos múltiples progressaran cap a DM1 els propers 15 anys, mentre que només el

10% dels que tenen un sol anticòs desenvoluparan la malaltia¹⁰. Pel que fa a la susceptibilitat genètica no existeix un patró d'herència reconegut però existeix agregació familiar en el 10% dels casos de DM1¹¹. S'han identificat més de 60 variants genètiques associades a DM1¹². El **genotip HLA** confereix entre el 30 i el 50% del risc de patir DM1^{13,14}, i els haplotips DR3/DR4, o DQ2/DQ8, són els que tenen un risc més elevat. De tots els individus amb susceptibilitat genètica, només un 10% progressaran en malaltia clínica¹⁵. El risc genètic no associat a HLA s'associa a altres gens que contribueixen a la immunoregulació de la cèl·lula β pancreàtica, com INS, PTPN22, CTLA4 i IL2RA¹².

Tot i l'augment en l'incidència de diabetis, la proporció de subjectes amb genotip HLA d'alt risc ha disminuït, cosa que posa de manifest l'importància dels factors ambientals en l'etiologia de la malaltia. Es desconeixen amb exactitud els desencadenants ambientals que inicien la destrucció de la cèl·lula β pancreàtica però s'ha demostrat l'associació amb la rubèola, enterovirus o parotiditis. Per altra banda, sembla que l'ingesta d'omega 3 o la lactància materna concomitant al moment de la introducció dels cereals podrien ser factors aparentment protectors en nens de risc³.

SEGUIMENT I TRACTAMENT

L'objectiu del seguiment i tractament de la diabetis és aconseguir mantenir un adequat control metabòlic sense incrementar el risc d'hipoglucèmia per impedir o retardar l'aparició de les complicacions cròniques, tot optimitzant la qualitat de vida¹⁶. L'educació diabetològica continuada i centrada en el nen o l'adolescent i la seva família és la clau de l'èxit en el control de la diabetis. Sempre s'ha d'adaptar a l'edat del pacient, l'estil de vida i la cultura del pacient i la seva família¹⁷. El control de la glucèmia, la teràpia amb insulina, la nutrició, l'exercici i l'educació són pilars fonamentals en el control de la malaltia. L'accés a un equip multidisciplinar és imprescindible, sense oblidar el suport psicològic, doncs s'ha demostrat que els nens i adolescents amb DM1 tenen una incidència més elevada de depressió, ansietat, estrès psicològic, trastorns alimentaris o dèficits neurocognitius lleus que els nens sans de la mateixa edat i sexe¹⁸.

Objectius glucèmics i monitoratge

El control de la glucèmia és essencial pel maneig de la diabetis. La mesura més robusta per assessorar un bon control i el risc de complicacions posterior és la HbA1c trimestral, que reflecteix la mitjana de la glucosa en sang els 3 mesos anteriors. Nombrosos estudis han evidenciat que a més controls de glucosa capil·lar més baixa és la HbA1c, tant en usuaris de **múltiples dosis d'insulina (MDI)** com d'**infusió subcutània continua d'insulina (ISCI)**¹⁹. Per assegurar un

control amb èxit es requeriran 6-10 mesures diàries, nombre que pot augmentar en determinades situacions, com la presència de malalties intercurrents²⁰.

El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), conduït entre el 1983 i el 1993, i el seu estudi de seguiment observacional al Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) han demostrat que un tractament intensiu de la diabetis millora els controls de glucèmia i disminueix el risc de complicacions vasculares i mortalitat els anys posteriors²¹. Així mateix, estudis recents descarten la teoria que nivells baixos d'HbA1c s'associen a un augment del nombre d'episodis d'hipoglucèmia severa^{22,23}. Per aquest motiu, i amb la finalitat de disminuir les complicacions, evitant també hipoglucèmies severes i els canvis a nivell de sistema nerviós central, associats tant a la hipoglucèmia com a la hiperglucèmia, la darrera revisió de la ISPAD²⁴ recomana un objectiu d'HbA1c <7%, i puntualitza que objectius superiors (7.5%) poden ser adequats per pacients que no poden identificar els símptomes d'hipoglucèmia, que tenen història d'hipoglucèmia severa o que tenen recursos limitats (**Taula 1**).

Taula 1 Objectius de glucèmia i HbA1c establerts a les guies més utilitzades. Font: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes – ISPAD clinical guidelines 2018²⁴.

Objectius	NICE	ISPAD	ADA
HbA1c	≤6.5%	<7%	<7.5%
Abans menjar	70-126 mg/dl	70-130 mg/dl	90-130 mg/dl
Després menjar	90-162 mg/dl	90-180 mg/dl	
Abans dormir	70-126 mg/dl	80-140 mg/dl	90-150 mg/dl

L'introducció de noves tecnologies com els monitors continus de glucosa (MCG) ajuden a optimitzar el control de la diabetis i aporten noves mesures de glucèmia, com la *variabilitat glucèmica* i el *temps en rang*. Aquesta darrera mesura, que indica el temps que el pacient té valors de glucèmia dins els objectius establerts, amb la generalització de l'ús de les noves tecnologies podria esdevenir la nova mesura personalitzada pel control de la glucèmia.

Teràpia amb insulina

Els tractaments intensius amb insulina, en forma d'injecció de MDI o ISCI i acompanyats d'educació diabetològica, han esdevingut el *gold standard* del maneig de la diabetis. Una de les barreres d'aquest tipus de teràpia era l'increment de les hipoglucèmies però estudis realitzats després de la finalització del DCCT han demostrat com l'afectació cognitiva 18 anys més tard no estava relacionada amb els episodis hipoglucèmics durant la teràpia intensiva²⁵.

Existeixen diversos tipus d'insulina que s'administren de forma subcutània: les **insulines d'acció perllongada** (NPH, o els anàlegs d'acció lenta AAL), i les **insulines d'acció ràpida** (anàlegs d'acció ràpida AAR, o insulina

regular) (**Taula 2**). El pic d'acció de la insulina i la seva duració dependran no només de la pròpia insulina, sinó també de factors com la massa grassa, la dosi, el tipus d'administració, l'exercici o la temperatura.

Les localitzacions usals per la injecció d'insulina són: l'abdomen (absorció ràpida), la part frontal-lateral de la cuixa (la insulina d'acció perllongada s'absorbeix més lentament), el quadrant superior lateral dels glutis i la zona lateral dels braços (en nens petits hi ha un cert risc al administrar-la de forma intramuscular). És important la rotació de la insulina per evitar complicacions freqüents en la infància, com són les lipodistròfies. Una altra complicació de l'administració d'insulina pot ser el dolor amb la injecció, que es minimitza amb el recanvi freqüent d'agulles i l'ús de catèters d'infusió.

Taula 2 Tipus d'insulina i perfil d'acció subcutània suggerits. **Font:** Insulin treatment in children and adolescents with diabetes – ISPAD clinical guidelines 2018²⁴. * La duració podria ser més curta.

Insulina	Inici d'acció (h)	Pic d'acció (h)	Durada (h)
AA ultra-ràpida (faster aspart)	0.1-0.2	1-3	3-5
AAR (aspart, glulisina, lispro)	0.15-0.35	1-3	3-5
Insulina regular/soluble	0.5-1	2-4	5-8
NPH	2-4	4-12	12-24*
Glargina	2-4	8-12	22-24*
Detemir	1-2	4-7	20-24*
Glargina U300	2-6	Mínim	30-36
Degludec	0.5-1.5	Mínim	>42

La pauta d'insulina ha de ser individualitzada i d'acord amb les insulines a l'abast a l'entorn del nen o adolescent diabètic. Existeixen diferents règims d'insulina però aquí ens centrarem en el règim intensiu, que és el més fisiològic. En el nostre medi la pauta més utilitzada és la que combina l'insulina d'acció perllongada (majoritàriament AAL), cobrint els requeriments basals al llarg de 24 hores, i la insulina d'acció ràpida (habitualment AAR), que s'utilitza per cobrir els pics de glucèmia postprandial. Habitualment es precisa un 50% d'insulina basal administrada en una o dues dosis en funció del tipus d'insulina i la resta en forma d'insulina d'acció ràpida repartida entre els àpats. La insulina prandial s'ha d'administrar abans dels àpats (preferiblement 15-20') i s'ha d'ajustar als valors de glucèmia, ingesta i activitat física.

Les dosis diàries d'insulina son individuals però de forma general es pot dir que durant la fase de remissió les necessitats solen ser inferiors a 0,5 UI/kg/dia, en nens prepuberals entre 0,5 i 1 UI/kg/dia, i durant la pubertat poden

augmentar fins a 1-2 UI/kg/dia. Les necessitats d'insulina poden augmentar en situacions com la fase lútia del cicle menstrual, l'ús de certs fàrmacs (corticoides), o en el context de malalties agudes intercurrents (a excepció de malalties amb vòmits o malabsorció, que poden presentar hipoglucèmies i poden requerir una disminució, mai la suspensió, de la dosi d'insulina).

El fenomen de la lluna de mel és una remissió temporal que es dona els primers mesos del diagnòstic. Durant aquest període les necessitats d'insulina poden disminuir fins a valors inferiors a 0,5 UI/kg/dia, però això té una durada limitada. Quan aquesta durada és superior als 12 mesos i les necessitats es mantenen <0,5 UI/kg/dia, s'ha de valorar la possibilitat que es tracti d'altres tipus de diabetis com la MODY. El fenomen de l'alba, més intens durant la pubertat, consisteix en l'augment de les necessitats d'insulina per augment dels valors de glucèmia, sobretot a partir de les 5:00 am. En nens més petits existeix el fenomen anti-alba, que es caracteritza per un augment de les necessitats d'insulina abans de mitjanit i immediatament després.

Maneig nutricional

La nutrició és un altre pilar fonamental en el maneig de la DM1 perquè en combinació amb altres sistemes de control pot millorar els resultats clínics i metabòlics²⁷. Les recomanacions nutricionals als pacients diabètics es basen en principis saludables que tenen l'objectiu de mantenir un pes ideal, optimitzar el creixement i ajudar en la prevenció de les complicacions agudes i cròniques de la malaltia. És important que aquestes recomanacions s'adaptin a la cultura, religió i nivell socioeconòmic de les famílies.

La distribució òptima dels macronutrients varia entre individus però de forma general es recomana un **consum de carbohidrats** (CH) del 45-55% de la dieta (sucres simples <10% del total de l'energia consumida), greixos 30-35% de la dieta (<10% saturats) i 15-20% de proteïnes. Existeixen diferents mètodes per quantificar els CH però el més utilitzat en el nostre entorn són les racions (1 ració equival a 10 grams de CH). La millor manera d'introduir aquesta forma de quantificació és fer-ho al debut de la malaltia²⁸. Estudis en adults han demostrat que el càlcul de les ratios d'insulina i CH millora les glucèmies postprandials, afegeix flexibilitat en l'ingesta, i millora el control glucèmic i la qualitat de vida²⁹. Una eina per realitzar aquests càlculs són les calculadores de bolus, que han demostrat millorar la glucèmia postprandial en nens³⁰. Una regularitat horària en els àpats ajuda a millorar el control glucèmic, i no és recomanable menjar entre hores³¹. L'índex glucèmic dels aliments, o la ingesta de greixos i proteïnes també tenen un impacte en les glucèmies postprandials. Tenir-ho en compte aporta un benefici extra en el control de glucèmia respecte a la quantificació aïllada de CH. Les dietes "low-carb" no són adequades en nens i adolescents amb DM1 perquè podrien augmentar el risc d'hipoglucèmia i alterar l'efecte del glucagó en el

tractament de l'hipoglucèmia³². També podrien propiciar efectes deleteris sobre el creixement i augmentar el risc de trastorns de la conducta alimentària³³.

L'activitat física

Els nens amb DM1 han de seguir les mateixes recomanacions que la resta: 60 minuts diaris d'exercici aeròbic, i com a mínim 3 vegades a la setmana d'un exercici intens, incloent-hi estiraments musculars i ossis. L'exercici físic regular redueix el risc de complicacions i mortalitat cardiovascular i millora la qualitat de vida en pacients diabètics³⁴. S'ha demostrat l'efecte beneficiós de l'exercici sobre el valor d'HbA1c³⁵.

En línies generals es pot dir que l'**exercici aeròbic** s'associa a una disminució dels valors de glucèmia, i que l'**exercici anaeròbic** breu condiciona un augment de la glucèmia. Tota activitat amb una durada superior als 30' requereix un monitoratge freqüent dels valors de glucosa, una disminució en l'administració d'insulina i l'ajustament en la ingesta de CH per mantenir uns valors adequats. L'activitat física amb una durada superior als 60' augmenta la sensibilitat a la insulina, retarda la reposició de les reserves de glicogen al fetge i el múscul i atenua la resposta de contraregulació hormonal. Per tant, el risc d'hipoglucèmia és elevat les 12-24 hores posteriors a l'exercici, sobretot durant la nit. Per tal d'evitar o minimitzar les hipoglucèmies es poden realitzar diferents accions, sempre adaptades a cada pacient: reduir l'insulina d'acció ràpida abans o després de l'exercici físic, disminuir l'insulina basal; es poden afegir a la dieta CH extra (menys preferible), o es pot afegir un ressopó a la nit, si necessari. Es recomana tenir valors superiors a 125 mg/dl abans d'anar a dormir quan s'ha realitzat l'exercici físic.

En els usuaris d'ISCI que practiquen esports de contacte es recomana desconnectar la bomba d'insulina 1 hora abans de l'exercici. No es recomana mantenir-la desconnectada durant més de 2 hores per l'elevat risc de patir cetosi. Si els valors de glucèmia a la meitat de l'activitat, o quan es connecta novament l'aparell són molt elevats, es pot administrar un bolus corrector d'insulina.

Els valors de glucèmia haurien d'estar entre 126 i 252 mg/dl abans d'iniciar l'exercici físic. Si els valors són inferiors es recomana menjar entre 1 i 2 racions de CH, i cal iniciar l'exercici quan els valors siguin >90 mg/dl. Si pel contrari són >252 mg/dl s'ha de monitorar la cetona. Si la cetona és >0.6 mmol/L, es recomana administrar un bolus corrector al 50% de l'habitual (0.05 UI/kg/dosi) i iniciar l'activitat quan la cetonèmia sigui negativa. Si la cetonèmia és >1,5 mmol/L o 2+ en orina, es contraindica la pràctica d'exercici físic. La pràctica d'exercici també es contraindica si el pacient ha presentat una hipoglucèmia severa les darreres 24 hores, i si s'han de realitzar activitats de risc com l'alpinisme o la immersió. Els pacients amb complicacions com la retinopatia o la nefropatia

diabètica han d'evitar els exercicis de resistència i els exercicis anaeròbics perquè poden augmentar la tensió arterial³⁶.

COMPLICACIONS DE LA DM1

Complicacions agudes

Hipoglucèmies: la **hipoglucèmia** és la complicació aguda més comuna de la DM1. El risc d'hipoglucèmia suposa una barrera fisiològica i psicològica per aconseguir un bon control glucèmic³⁷. La por a les hipoglucèmies en nens i les seves famílies s'associa a valors més elevats d'HbA1c i una pitjor qualitat de vida³⁸. Amb tot, l'incidència de la hipoglucèmia ha disminuït els darrers anys i s'ha demostrat que l'ús de MCG i ISCI, sobretot les acoblades als sensors amb funció de suspensió o predicció de la hipoglucèmia, n'han disminuït el risc^{39,40}.

La hipoglucèmia es defineix com un episodi que presenta valors de glucosa suficientment baixos com per produir una clínica adrenèrgica (tremolor, sudoració, palpitations i pal·lidesa, entre altres) i disfunció neurològica (cefalea, dificultat per concentrar-se, visió borrosa, problemes d'oïda i confusió) deguda a la manca de glucosa a nivell cerebral (o neuroglucopènia). En nens més petits canvis en el comportament com la irritabilitat, agitació o les rabietes podrien ser els símptomes conseqüència de l'activació adrenèrgica i la neuroglucopènia. Tot i que el valor numèric d'hipoglucèmia variarà de pacient a pacient, s'estableixen els següents llindars⁴¹:

Alerta d'hipoglucèmia clínica: ≤ 70 mg/dl de glucosa. Requereix realitzar accions per evitar l'hipoglucèmia:

- Administrar 10-15 grams de glucosa i comprovar que la resposta ha estat adequada als 10-15'. Si no és així, s'ha de repetir la operació. Quan la glucèmia hagi arribat a valors adequats (>100 mg/dl) es pot valorar l'administració de CH d'acció perllongada.

Hipoglucèmia clínicament significativa: ≤ 54 mg/dl. Aquests nivells poden conduir a defectes en la contraregulació i l'alteració de la percepció d'hipoglucèmia. Per sota d'aquests valors poden aparèixer símptomes neurogènics o la disfunció cognitiva que augmenta el risc d'una hipoglucèmia severa.

Hipoglucèmia severa: hipoglucèmia associada a afectació cognitiva (també al coma o les convulsions) que requereix tractament urgent per part d'una persona externa:

- Administrar CH o glucagó intramuscular a nivell ambulatori (1 mg en >25 kg, o 0,5 mg en <25 kg). El glucagó ha de ser accessible a familiars i cuidadors, que han d'estar entrenats en la seva correcta administració. El

glucagó intranasal és una alternativa prometedora en adolescents i nens majors de 4 anys, aprovada per la FDA i la EMA, però pendent de comercialització al nostre país⁴². A nivell hospitalari s'administrarà glucosa endovenosa.

Coma sever hipoglucèmic: hipoglucèmia severa que resulta en coma o convulsions i requereix teràpia parenteral.

Els factor de risc més rellevant per patir hipoglucèmia és el desequilibri entre l'insulina administrada i l'ingesta calòrica. Altres factors com l'exercici físic, l'alcohol, els desordres alimentaris o les malalties autoimmunes coexistents (e.g. celiàquia, hipotiroïdisme o Addison) poden ser causa d'hipoglucèmies.

Moltes de les hipoglucèmies severes ocorren durant la nit perquè el son altera la resposta hormonal contrareguladora⁴³. Les hipoglucèmies nocturnes s'associen a una pitjor qualitat de vida⁴⁴. Els pacients amb un elevat risc d'hipoglucèmies nocturnes són aquells que debuten en edats més primerenques, davant exercici físic previ o amb antecedents d'hipoglucèmies nocturnes. En aquests es recomana per evitar-les l'ús de MCG. Tant les insulines Detemir i Glargina, com l'ús de bombes d'insulina han demostrat una disminució del risc de patir hipoglucèmies nocturnes^{45,46}.

Existeix evidència de l'efecte perjudicial de la DM1 en el desenvolupament cerebral de nens i adolescents amb DM1⁴⁷. Sembla que els factors de risc de neurotoxicitat més importants son l'edat del debut (<5 anys), la durada de la malaltia, els antecedents de cetoacidosis moderada o severa (també al debut), o l'exposició recurrent a períodes hiperglucèmia severa^{48,49}. L'habilitat per detectar l'aparició d'hipoglucèmies pot ser mínima en un 19-37% dels nens i adolescents amb DM1^{38,50,51}, cosa que incrementa en 6 vegades el risc de patir aquest tipus d'incident⁵². La causa és la presència d'una resposta de contraregulació hormonal defectuosa davant el descens dels valors de glucosa, conseqüència d'episodis d'hipoglucèmia recurrents.

Cetoacidosis diabètica: la **cetoacidosis diabètica** (CAD) és una complicació de la diabetis mellitus que es caracteritza per presentar:

- Hiperglucèmia (glucosa en sang ≥ 200 mg/dl)
- pH venós <7,3, o bicarbonat en sèrum <15 mmol/L
- Cetonèmia o cetonúria (valors superior a 3 mmol/L son indicatius de CAD).

Els signes clínics inclouen deshidratació, taquicàrdia, taquipnea, respiració profunda, alè cetònic, nàusees o vòmits, dolor abdominal, visió borrosa, confusió, somnolència, disminució del nivell de consciència i coma.

La severitat de la CAD es categoritza segons el grau d'acidosis en:

- Lleu: pH <7,3 o bicarbonat < 15 mmol/L

- Moderada: pH <7,2 o bicarbonat <10 mmol/L

- Greu: pH <7,1 o bicarbonat <5 mmol/L

La freqüència de CAD varia entre el 12,8 i el 80% segons les regions i es correlaciona inversament amb la incidència de DM1⁵³. És més freqüent en nens petits (<2 anys), en ètnies minoritàries, i en famílies amb accés mèdic dificultós per motius socials o econòmics⁵⁴. En pacients amb una DM1 coneguda, el risc de CAD varia entre 1-15% dels pacients per any, i tenen elevat risc de patir-la els pacients amb mal control metabòlic, o aquells amb antecedents d'episodis previs de CAD. Altres factors de risc són la gastroenteritis aguda, amb vòmits i impossibilitat de mantenir l'estat d'hidratació, els problemes psiquiàtrics, el sexe femení en edats puberals i adolescents, un entorn socioeconòmic desfavorable, el consum d'alcohol, o l'accés mèdic limitat^{55,56,57}.

Pel que fa al maneig urgent del pacient és imprescindible que es dugui a terme en un centre amb experiència. Els seus objectius són la correcció de la deshidratació, la correcció de l'acidosi, la disminució gradual de la hiperosmolalitat i la hiperglucèmia i el monitoratge de complicacions associades a la CAD. La taxa de mortalitat secundària a CAD en nens i adolescents és del 0.15-0.3% i sembla que està disminuint, però encara és la causa principal de mort en menors de 15 anys diagnosticats amb DM1^{58,59}. L'edema cerebral és una complicació rara que presenten únicament 0,5-1% dels pacients amb CAD, no obstant, té una mortalitat associada del 30-60%, i és la causa del 50-60% de les morts per diabetis en l'edat pediàtrica, i del 25-35% de les seqüeles neurològiques permanents entre els supervivents⁵⁸. L'estat hiperglucèmic hiperosmolar és una complicació caracteritzada per una elevació extrema de la glucosa i la hiperosmolalitat en sèrum, sense cetosi significativa, que té una incidència inferior a la CAD en nens i adolescents.

Complicacions cròniques

Les complicacions de la diabetis es poden presentar a partir de la primera dècada després del diagnòstic en 1 de cada 3 adults joves afectes de DM1⁶⁰. Les complicacions vasculars de la diabetis a llarg termini inclouen la nefropatia, la retinopatia, la neuropatia i la malaltia cardiovascular (MCV). El tractament intensiu ha demostrat que pot prevenir i retardar l'aparició i progressió d'aquestes complicacions⁶¹. El DCCT va demostrar que els pacients amb un tractament intensiu tenien una diferència del voltant del 2% d'HbA1c respecte els grups amb tractament convencional, i tot i que un any després de finalitzar l'estudi tenien una HbA1c aproximadament igual (~8%), el grup de teràpia intensiva va presentar menys complicacions microvasculars^{62,63}. Alguns dels factors de risc per presentar complicacions derivades de la malaltia són la durada de la diabetis, tenir més edat en el debut i patir diabetis durant la pubertat. La tensió arterial (TA) elevada s'associa amb el risc de desenvolupar malaltia renal⁶⁴ i retinopatia⁶⁵

en joves amb DM1. La dislipèmia també s'associa al risc de microalbuminúria i retinopatia⁶⁶. Els antecedents familiars de malaltia cardiovascular augmenten el risc de nefropatia i un índex de massa corporal (IMC) elevat és un factor de risc per la microalbuminúria, la retinopatia, la neuropatia i MCV. Les guies clíniques de la ISPAD 2018 recomanen realitzar el següent cribatge de complicacions⁶⁷:

Nefropatia: estudi anual mitjançant la ràtio albúmina/creatinina en orina a partir dels 11 anys quan la durada de la diabetis sigui entre 2-5 anys.

Retinopatia: valoració bianual mitjançant un fons d'ull a partir dels 11 anys quan la durada de la diabetis sigui entre 2-5 anys. Es recomana augmentar la freqüència de controls quan presentin factors de risc associats, com un mal control glucèmic, HTA, hiperlipidèmia o IMC elevat. Es pot considerar realitzar un control al debut, sobretot si hi ha alteració de la visió, per descartar cataractes.

Neuropatia: exploració física anual orientada a partir dels 11 anys i quan la durada de la diabetis sigui entre 2-5 anys.

Malaltia macrovascular: mesurar la TA anualment i augmentar la freqüència si hi ha factors de risc. Es recomana estudiar el perfil lipídic al debut en nens >11 anys i edats inferiors si tenen antecedents familiars d'hipercolesterolèmia o MCV precoç. Posteriorment, bianualment, i quan la durada de la diabetis sigui entre 2-5 anys.

La **nefropatia diabètica** és la major causa de morbiditat i mortalitat entre els adults joves amb DM1⁶⁸. L'albuminúria és la primera manifestació clínica de la nefropatia, i un factor de risc clau per la progressió a proteïnúria. Els rangs de normalitat d'albuminúria són 30-300 mg/g en sexe masculí, i 42-300 mg/g en sexe femení. En població adulta existeix evidència que demostra la disminució de la progressió a proteïnúria amb l'ús d'inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA) i antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II). En població pediàtrica no existeix evidència clara de la seva utilitat quan no s'associen a hipertensió arterial, però les darreres guies de la ISPAD⁶⁷ recomanen el seu ús en adolescents amb albuminúria persistent per prevenir la progressió a proteïnúria⁶⁷. La severitat de la **retinopatia diabètica** ha disminuït en els darrers anys⁶⁹. Els adolescents tenen un risc més elevat que els adults de progressió a estadis de la retinopatia amb afectació de la visió⁷⁰. La retinopatia pot millorar i fins i tot revertir-se si es millora el control glucèmic⁷¹. La **neuropatia diabètica** és poc freqüent a l'edat pediàtrica però es podrien detectar signes subtils, sobretot en pacients amb risc elevat per mal control glucèmic i llarga durada. S'avalua mitjançant l'exploració de la sensibilitat, la vibració i els reflexes

als peus per la neuropatia perifèrica, i la variabilitat en la freqüència cardíaca ortostàtica per la neuropatia autonòmica. La [morbidity i mortalitat cardiovascular](#) estan augmentades en pacients amb DM1 respecte a la població general⁷². Un bon control de la TA redueix la morbidity i mortalitat de la diabetis. Factors com una història familiar de MCV en menors de 55 anys, perfil lipídic alterat, DM2, HTA o el tabaquisme augmenten el risc individual de MCV. La HTA es defineix per valors >percentil 95 (p95) de pressió arterial sistòlica i/o diastòlica per una edat, sexe i talla determinats. Es recomana intervenció en l'estil de vida quan la TA sigui superior al p90 i si no millora, o bé si és superior al p95, quan es recomana el tractament amb IECA o altres agents hipotensors. Si associen amb microalbuminúria es recomana l'ús de IECA o ARA-II⁶⁷.

El **colesterol** té un rol mol destacable a l'inici de l'aterosclerosi i els pacients afectes de DM tenen un risc elevat d'[hipercolesterolèmia](#)⁷³. S'estableix un valor de <100 mg/dl com a òptim en pacients diabètics. Valors superiors requereixen una millora en el control glucèmic, la dieta i l'exercici físic i, si aquests canvis no disminueixen els valors de LDL <130 mg/dl, es recomana l'ús d'estatines en majors de 10 anys, perquè s'ha demostrat la seva seguretat⁷⁴.

Altres complicacions i associacions

Existeixen [anomalies en el creixement](#) dels nens i adolescents amb DM1, sobretot si tenen mal control metabòlic. Per aquest motiu és imprescindible realitzar una exploració física freqüent utilitzant gràfiques adequades a la població i l'edat. L'ús de teràpies intensives com MDI o ISCI milloren el control metabòlic i asseguren un creixement d'acord amb la talla diana dels pacients^{75,76}. Les prevalença de sobrepès i [obesitat](#) en nens i adolescents amb DM1 és superior a la població general, sobretot en nens d'edats inferiors^{77,78,79}. Els pacients amb DM1 i obesitat tenen més prevalença de factors de risc cardiovascular com dislipèmia o HTA que aquells que mantenen un pes normal⁸⁰. És recomanable realitzar un control antropomètric cada 3 mesos, promocionar hàbits saludables, i realitzar un seguiment regular amb dietistes.

Els pacients amb DM1 tenen més risc de patir [malalties autoimmunes](#) que la població general, sobretot el sexe femení i els pacients de major edat. El 25% dels pacients amb DM1 son diagnosticats d'alguna altra malaltia autoimmune sent les malalties relacionades amb la tiroides les més freqüents, seguida de la malaltia celíaca. Altres com les malalties del col·lagen (i.e. artritis reumàtica, lupus), l'insuficiència adrenal, les afectacions cutànies (vitiligen, esclerodèrmia) o gastrointestinals (e.g. Crohn, colitis ulcerosa) són menys freqüents i no requereixen cribratge inicial però si un control de la simptomatologia associada i una exploració física completa⁸¹. La malaltia tiroïdal està present entre 3-8% de nens amb DM1 però aquesta prevalença pot augmentar amb l'edat. La majoria dels afectes de malaltia del tiroides pateixen d'hipotiroïdisme⁸². Es recomana

realitzar control de TSH i cribatge d'anticossos al debut i posteriorment, cada 2 anys en pacients asimptomàtics. Aquells pacients que presentin clínica, goll o anticossos positius requeriran un seguiment més freqüent.

La prevalença de malaltia celíaca oscil·la entre 3-9% en nens diabètics⁸³. El risc de celiaquia és major en pacients amb menys edat al debut, sobretot els menors de 5 anys. El 78% dels casos de malaltia celíaca es diagnostiquen els primers 5 anys després del debut i la majoria els 10 primers anys, però també es pot presentar a l'edat adulta. Les guies clíniques de la ISPAD⁸⁴ recomanen realitzar cribatge (i.e. IgA anti-transglutaminasa, o anti-endomisi o IgG, quan el pacient presenti un dèficit d'IgA) al debut i als 2 i 5 anys, amb més freqüència si existeixen simptomatologia o familiars afectes, i tot i que altres estudis suggereixen la realització de controls anuals fins almenys els 10 anys després del diagnòstic^{83,85}. No es recomana realitzar control de HLA-DQ2 i DQ8 per no ser rendible. La celiaquia s'associa a més risc de retinopatia⁸⁶ i un mal compliment de la dieta podria augmentar el risc d'albuminúria⁸⁷. Es recomana el cribatge de dèficit de vitamina D, sobretot en pacients pertanyents a grups de risc com malaltia celíaca, malaltia tiroïdal autoimmune, o amb pell fosca.

TECNOLOGIA I DIABETIS EN L'EDAT PEDIÀTRICA

L'ús de la tecnologia en la diabetis és una oportunitat per millorar el control glucèmic, reduir les hipoglucèmies i disminuir la càrrega de cures que suposa la DM1 en nens, adolescents i les seves famílies⁸⁸. La ISCI es pot utilitzar de forma segura i efectiva en nens i adolescents amb DM1. D'acord amb els consensos internacionals, tots els pacients pediàtrics afectes de DM1 són potencials candidats a l'ús de la bomba d'insulina independentment de l'edat o el moment evolutiu de la malaltia¹⁶. Les darreres guies de la ISPAD recomanen el tractament amb ISCI com a mode recomanat en menors de 7 anys²⁸. El seu ús en pacients pediàtrics sembla que millora el control glucèmic, tot i que això no es demostra en tots els estudis, redueix les hipoglucèmies clínicament significatives i millora la qualitat de vida dels pacients i familiars, sense augmentar l'IMC¹⁶. El document de posicionament del grup de diabetis de la societat espanyola d'endocrinologia pediàtrica considera indicacions del tractament amb ISCI: HbA1c >7%, tot i el compliment del tractament intensiu amb MDI, hipoglucèmies greus, recurrents, nocturnes o desapercebudes, fenomen de l'alba important, amplia variabilitat glucèmica, desig de millorar la qualitat de vida, presència de complicacions microvasculars i/o risc de complicacions macrovasculars, diabetis neonatal, fòbia a les agulles, ser atleta de competició, l'embaràs en adolescents i tendència a cetosi¹⁶. Les complicacions més freqüents de l'ús de ISCI són els problemes amb els sets d'infusió, el mal funcionament de les bombes d'insulina i les alarmes. Els problemes amb el set d'infusió, sobretot l'oclusió, poden posar al pacient en risc de cetoacidosis diabètica. A l'inici de l'ús de les bombes es va demostrar un augment de la CAD en aquests pacients respecte els que utilitzaven MDI, normalment per no administrar insulina amb bolígraf quan presentaven

hiperglucèmia i hipercetonèmia, però estudis recents ho desmenteixen, i demostren que els pacients tenen menys CAD que els tractats amb MDI⁸⁹.

Altres tecnologies implementades els darrers anys són els MCG. Existeixen diferents tipus de MCG: retrospectius, a temps real i intermitents, o el sistema flaix. Els MCG tenen l'avantatge respecte les mesures de glucèmia capil·lar que aporten una informació dinàmica de la glucosa intersticial subcutània i permeten identificar els episodis d'hipoglucèmia i hiperglucèmia, sobretot aquells asimptomàtics i nocturns. Els MCG retrospectius s'apliquen de forma intermitent durant un període de temps curt per aportar informació al professional mèdic de la variabilitat glucèmica dels pacients, per orientar els canvis en la teràpia dels pacients, i també s'utilitzen com a eina educativa per millorar el control glucèmic. Els MCG intermitents o sistema flaix són una alternativa simple i econòmica als MCG a temps real (MCG-TR) quan aquests no estan disponibles. Tot i que aquest tipus de sensor mesura la glucosa en sang de forma continuada no aporta lectures de glucosa contínues si l'usuari no realitza un escaneig cada 8 hores. Els MCG-TR permeten configurar alarmes que projecten la disminució o l'augment de la glucèmia en 10-30' per sobre límit, basant-se en la taxa de canvi de la glucosa intersticial. El seu ús s'associa a milloria en el control glucèmic^{90,91} i disminució del temps en hipoglucèmia^{92,93,94}. Mentre que en adults hi ha algun estudi que apunta la disminució de les hipoglucèmies severes en pacients amb incapacitat per detectar les hipoglucèmies⁹⁵, en pacients pediàtrics no s'ha pogut demostrar. Els MCG-TR es poden integrar amb els sistemes ISCI (ISCI-MCG), permetent l'automatització de funcions de la ISCI a partir de la informació aportada pel MCG-TR. Aquest és el cas dels sistemes de suspensió de la infusió d'insulina quan es detecten nivells de glucèmia per sota el límit prefixat, o bé la suspensió de la infusió d'insulina en predicció de la presència de valors de glucèmia per sota del límit prefixat. Els sistemes amb funció de parada han demostrat reduir la severitat i durada de les hipoglucèmies sense empitjorar la HbA1c^{40,96,97}. Els sistemes d'ansa tancada ("closed-loop") o d'infusió automàtica d'insulina, a més de poder suspendre la infusió d'insulina, poden augmentar la secreció d'insulina, basant-se en els valors de glucèmia del sensor mitjançant un algoritme. Aquest sistema ha demostrat millorar el temps en rang i minimitzar les hipoglucèmies en comparació tant amb ISCI convencionals com amb els ISCI-MCG⁹⁸.

BIBLIOGRAFIA

1. Inzucchi SE, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. www.uptodate.com. Accessed October 12, 2019.
2. IDF DIABETES ATLAS 9th Edition. Brussels, Belgium. International Diabetes Federation; 2019
3. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:7-19. doi:10.1111/peidi.12773
4. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005; 146(5):693-700. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.042
5. Registre de diabetis tipus 1 2011-2018. Agència de Salut Pública de Catalunya. Departament de Salut. http://observatorisalut.gencat.cat/ca/detalls/article/28_IND_Taxa_incidencia_DM1.
6. Levitsky LL, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. www.uptodate.com.
7. Felner EI, Klitz W, Ham M, *et al.* Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2005; 6(4):213-220. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00132.x
8. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, The EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*. 373:2027-2033. doi:10.1016/S0140
9. Howson JMM, Stevens H, Smyth DJ, *et al.* Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes*. 2011; 60(10):2635-2644. doi:10.2337/db11-0131
10. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, *et al.* Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013; 309(23):2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285
11. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009; 52(9):1820-1828. doi:10.1007/s00125-009-1427-3
12. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, *et al.* Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009; 41(6):703-707. doi:10.1038/ng.381
13. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, *et al.* Staging presymptomatic type 1 diabetes: A scientific statement of jdrf, the endocrine society, and the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2015; 38(10):1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419
14. Noble JA, Valdes AM, Cook, M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The Role of HLA Class II Genes in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Molecular Analysis of 180 Caucasian, Multiplex Families. Vol 59; 1996.
15. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: Implications for incidence trends. In: *Hormone Research in Paediatrics*. Vol 76; 2011:57-64. doi:10.1159/000329169

16. Barrio Castellanos R, García Cuartero B, Gómez Gila A, *et al.* Documento de consenso sobre tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina de la diabetes tipo 1 en la edad pediátrica. *An Pediatr.* 2010; 72(5). doi:10.1016/j.anpedi.2010.01.009
17. Haas L, Maryniuk M, Beck J, *et al.* National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Educ.* 2012; 38(5):619-629. doi:10.1177/0145721712455997
18. Delamater AM, de Wit M, McDarby V, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(October):237-249. doi:10.1111/pedi.12736
19. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, *et al.* Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013; 36(7):2009-2014. doi:10.2337/dc12-1770
20. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2014; 37(7):2034-2054. doi:10.2337/dc14-1140
21. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Bernard Z, *et al.* Association between seven years of intensive treatment of type 1 diabetes and long term mortality. *JAMA.* 2015; 313(1):45-53. doi:10.1001/jama.2014.16107
22. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, *et al.* Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes.* 2017; 18(7):643-650. doi:10.1111/pedi.12477
23. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, *et al.* Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2017; 18(1):51-58. doi:10.1111/pedi.12348
24. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19:105-114. doi:10.1111/pedi.12737
25. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, *et al.* Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(10):1933-1938. doi:10.2337/dc08-0607
26. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(July):115-135. doi:10.1111/pedi.12718
27. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, *et al.* Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(2):518-524. doi:10.3945/ajcn.2008.26498
28. Sundberg F, Barnard K, Cato A, *et al.* Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes.* 2017; 18(7):499-517. doi:10.1111/pedi.12554
29. Amiel S, Beveridge S, Bradley C, *et al.* Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J.* 2002; 325(7367):746-749. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.000987_3.x
30. Enander R, Gundevall C, Strömberg A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in

- children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(7):545-551. doi:10.1111/j.1399-5448.2012.00883.x
31. Øverby NC, Margeirsdottir HD, Brunborg C, Andersen LF, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia*. 2007; 50(10):2044-2051. doi:10.1007/s00125-007-0775-0
 32. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C, et al. Low-carbohydrate diet impairs the effect of glucagon in the treatment of insulin-induced mild hypoglycemia: A randomized crossover study. *Diabetes Care*. 2017; 40(1):132-135. doi:10.2337/dc16-1472
 33. de Bock M, Lobleby K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(1):129-137. doi:10.1111/pedi.12527
 34. Yardley J, Mollard R, MacIntosh A, et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013; 37(6):427-432. doi:10.1016/j.jcjd.2013.08.269
 35. Macmillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: Study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(3):175-189. doi:10.1111/pedi.12060
 36. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(October):205-226. doi:10.1111/pedi.12755
 37. Creyer PE. Hypoglycemia- still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocr Pr*. 2008; 14:750-756. Review.
 38. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabet Med*. 2013; 30(9):1126-1131. doi:10.1111/dme.12247
 39. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13(3):215-228. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x
 40. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013; 310(12):1240-1247. doi:10.1001/jama.2013.277818
 41. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:178-192. doi:10.1111/pedi.12698
 42. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon nasal powder: A promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(4):555-562. doi:10.2337/dc15-1606
 43. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998; 338(23):1657-1662.
 44. Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, et al. Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(1):114-120. doi:10.1111/pedi.12525
 45. Miles HL, Acerini CL. Insulin Analog Preparations and Their Use in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. Vol 10; 2008.

46. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2003; 143(6):796-801. doi:10.1067/S0022-3476(03)00579-1
47. Brands AMA, Biessels GJ, de Jaan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. Reviews / Commentaries / ADA Statements The Effects of Type 1 Diabetes on. *Diabetes Care*. 2005; 28 (December 2004):726-735.
48. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, et al. Neuropsychological Profiles of Children With Type 1 Diabetes 6 Years After Disease Onset.
49. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(5):289-297. doi:10.1111/j.1399-5448.2006.00206.x
50. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(10):1802-1806. doi:10.2337/dc09-0541
51. Barkai L, Vámosi I, Lukács K. Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1998; 41(8):898-903. doi:10.1007/s001250051005
52. Gold A, MacLeod K, BM F. Frequency of Severe With Type I Diabetes With. *Diabetes Care*. 1994; 17(7):697-703.
53. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: A systematic review. *Diabetologia*. 2012; 55(11):2878-2894. doi:10.1007/s00125-012-2690-2
54. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014; 133(4). doi:10.1542/peds.2013-2795
55. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: International comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015; 38(10):1876-1882. doi:10.2337/dc15-0780
56. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* (London, England). 1997; 350(9090):1505-1510. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388398>.
57. Rewers A, Peter Chase H, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *J Am Med Assoc*. 2002; 287(19):2511-2518. doi:10.1001/jama.287.19.2511
58. DeCoursey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MSD. Increasing use of hypertonic saline over Mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic Ketoacidosis: An 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(7):694-700. doi:10.1097/PCC.0b013e3182975cab
59. Morgan E, Black CR, Abid N, Cardwell CR, McCance DR, Patterson CC. Mortality in type 1 diabetes diagnosed in childhood in Northern Ireland during 1989-2012: A population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19(1):166-170. doi:10.1111/pedi.12539
60. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with

- complications during teenage years and young adulthood. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017; 317(8):825-835. doi:10.1001/jama.2017.0686
61. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive development and complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Control and Complications Trial. *J Pediatr.* 1994; 125(2):177-187.
 62. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329(14):977-986.
 63. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. Effect of intensive Diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes.* 2015;64(2):631-642. doi:10.2337/db14-0930
 64. Marcovecchio ML, Dalton RN, Schwarze CP, *et al.* Ambulatory blood pressure measurements are related to albumin excretion and are predictive for risk of microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52(6):1173-1181. doi:10.1007/s00125-009-1327-6
 65. Gallego PH, Craig ME, Hing S, Donaghue KC. Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: Prospective cohort study. *BMJ.* 2008; 337(7668):497-500. doi:10.1136/bmj.a918
 66. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, *et al.* Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: Associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003; 64(3):817-828. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00164.x
 67. Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19:262-274. doi:10.1111/pedi.12742
 68. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: A report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetologia.* 2010; 53(11):2312-2319. doi:10.1007/s00125-010-1860-3
 69. Lecaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BEK, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36(3):631-637. doi:10.2337/dc12-0863
 70. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, Summanen P, Groop PH. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(6):1315-1319. doi:10.2337/dc09-2278
 71. Maguire A, Chan A, Cusumano J, *et al.* The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents; 2005.
 72. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, *et al.* Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46(6):760-765. doi:10.1007/s00125-003-1116-6
 73. Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, *et al.* Awareness and Treatment of Dyslipidemia in Young Adults With Type 1 Diabetes; 2005.
 74. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, *et al.* ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(18):1733-1745. doi:10.1056/NEJMoa1703518

75. Santi E, Tascini G, Toni G, Berioli MG, Esposito S. Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(19):3677. doi:10.3390/ijerph16193677
76. Bizzarri C, Timpanaro TA, Matteoli MC, Patera IP, Cappa M, Cianfarani S. Growth Trajectory in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: The Impact of Insulin Treatment and Metabolic Control. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89(3):172-177. doi:10.1159/000486698
77. Mehta SN, Volkening LK, Quinn N, Laffel LMB. Intensively managed young children with type 1 diabetes consume high-fat, low-fiber diets similar to age-matched controls. *Nutr Res*. 2014; 34(5):428-435. doi:10.1016/j.nutres.2014.04.008
78. Dubose SN, Hermann JM, Tamborlane W V., et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015; 167(3):627-632.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2015.05.046
79. Islam ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with Type 1 diabetes: A 20-year study. *Diabet Med*. 2014; 31(6):686-690. doi:10.1111/dme.12402
80. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol*. 2016; 53(2):271-277. doi:10.1007/s00592-015-0785-1
81. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(12):4931-4937. doi:10.1210/jc.2016-2478
82. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(12):4931-4937. doi:10.1210/jc.2016-2478
83. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of Celiac Disease After Onset of Type 1 Diabetes: A 6-Year Prospective Longitudinal Study; 2002.
84. Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:275-286. doi:10.1111/pedi.12740
85. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Chan AK, Craig ME. Coeliac disease in Type1 diabetes from 1990 to 2009: Higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med*. 2012; 29(9). doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x
86. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013; 36(2):316-321. doi:10.2337/dc12-0766
87. Pham-Short A, C. Donaghue K, Ambler G, et al. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med*. 2014; 31(2):208-212. doi:10.1111/dme.12329
88. Prahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2018; 35(4):419-429. doi:10.1111/dme.13588

89. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, *et al.* Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017; 318(14):1358-1366. doi:10.1001/jama.2017.13994
90. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *Bmj.* 2011; 343(7815):1-14. doi:10.1136/bmj.d3805
91. Wong JC, Foster NC, Maahs DM, *et al.* Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2014; 37(10):2702-2709. doi:10.2337/dc14-0303
92. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(4):795-800. doi:10.2337/dc10-1989
93. Battelino T, Conget I, Olsen B, *et al.* The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2012; 55(12):3155-3162. doi:10.1007/s00125-012-2708-9
94. Beck RW. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(8):1378-1383. doi:10.2337/dc09-0108
95. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, *et al.* Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4(11):893-902. doi:10.1016/S2213-8587(16)30193-0
96. Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, *et al.* Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: Results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia.* 2010; 53(12):2487-2495. doi:10.1007/s00125-010-1878-6
97. Giménez M, Días-Soto G, Andía V, *et al.* Documento de consenso SED-SEEP sobre el uso na de la monitorización continua de la glucosa en Espa ~ SED-SEEP Consensus document on the use of continuous glucose monitoring. *Endocrinol Diabetes.* 2018; 51(65):24-28. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S2530016417301222>.
98. Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(October):302-325. doi:10.1111/pedi.12731